

11237

15
230



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**



FACULTAD DE MEDICINA DIVISION DE ESTUDIO DE POSTGRADO

Hospital Infantil del Estado de Sonora

**Tumores de Celulas Germinales de Ovario
Experiencia en el Hospital Infantil del Estado de Sonora.
1977 - 1990**

TESIS

**Que presenta para obtener el grado de especialidad en
Pediatria Médica**

Dr. José Benjamín Arroyo Acosta.

Hermosillo, Sonora Febrero de 1992

1993

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	<i>Página</i>
<i>INTRODUCCION</i>	<i>1</i>
<i>Historia</i>	<i>1</i>
<i>Frecuencia</i>	<i>1</i>
<i>Etiología</i>	<i>2</i>
<i>Anatomía Patológica</i>	<i>3</i>
<i>Histogenesis</i>	<i>4</i>
<i>Diagnóstico</i>	<i>7</i>
<i>Tratamiento</i>	<i>8</i>
<i>MATERIAL Y METODOS</i>	<i>18</i>
<i>RESULTADOS</i>	<i>19</i>
<i>DISCUSION</i>	<i>32</i>
<i>CONCLUSIONES</i>	<i>37</i>
<i>BIBLIOGRAFIA</i>	<i>39</i>

INTRODUCCION

HISTORIA:-

Se ha establecido que desde la edad media, éstos tumores tuvieron importancia significativa. Inicialmente se atribuyeron a pecados de la carne, es decir, en las mujeres casadas podría representar un castigo divino, por los malos pensamientos, en particular con varones que no fueran sus esposos. En las mujeres solteras era obvio que las diversiones perversas o la relación sexual con el demonio, la masturbación y las fantasías sexuales pudieran pagarse con el nacimiento de un "hijo monstruo".

No fue sino hasta el siglo XVIII, que algunos aceptaron que esto no era necesariamente cierto y que una neoplasia espontánea del ovario podría causar éste trastorno fantástico.

En 1948, Mitschi, demostró que en el hombre éstas células se separan de la célula madre durante las etapas de segmentación embriológica.

FRECUENCIA:-

Los tumores malignos de Ovario, constituyen aproximadamente el 1% de todos los tipos de Cáncer, en pacientes jóvenes

por abajo de los 15 años de edad (1). Los neoplasias malignas de ovario es la quinta variedad más común de tumores en mujeres. Menos del 10% de ellos ocurren en la población pediátrica, sin embargo la experiencia en el tratamiento de estos niños es limitada, de ahí la importancia del presente estudio.

Aunque estos tumores se presentan a cualquier edad, la edad más frecuente es durante la pubertad (entre 10 y 14 años).

Aproximadamente el 10-30% de todos los tumores de ovario en niños son malignos.

Los tumores de células germinales, constituyen entre el 85-90% de los tumores de ovario en niñas.

ETIOLOGIA:-

Linder y colaboradores, llevaron a cabo estudios en los que marcaban los cromosomas de tejidos normales y en teratomas benignos obtenidos en cinco mujeres. Como lo señalaron, todos los tumores tenían un cariotipo 46 XX normal. Los tejidos normales eran heterocigóticos para polimorfismos de 17 cromosomas, a nivel del centromero o casi, en tanto que los teratomas siempre eran homocigóticos. Estos hallazgos y los que hicieron utilizando variantes electroforéticas, establecieron que dichos tumores de células germinales contenían información "cruzada", solo obtenible si los tumores surgían de células germinales después de la Meiosis I.

Se piensa que éste hecho ocurre por supresión de la

segunda división mitótica, seguida de división cromosómica, sin división nuclear.

ANATOMIA PATOLOGICA:-

Los tumores de células germinales, son un grupo interrelacionado de enfermedades malignas que expresan las características multipotenciales de diferenciación de las células que las preceden.

Los tumores pueden expresar diferenciación de tejidos extraembrionarios (Coriocarcinoma o carcinoma del saco vitelino) o tejido intraembrionario (Teratomas). Los tumores primitivos sin evidencia de diferenciación son llamados Carcinomas Embrionarios.

El hecho de que las mezclas de los diferentes tipos de células pueden estar presentes en el mismo tumor, confirma su interrelación.

Los tumores de células germinales aparecen más frecuentemente en las gónadas, pero pueden raramente presentarse en otros lugares como retroperitoneo, mediastino, a nivel sacrococcigeo, en Sistema Nervioso Central. Estos tumores en lugares extragonadales se cree que representan aberraciones en la migración de células germinales del saco vitelino en el feto en desarrollo.

El menos diferenciado de dichos tumores es el Carcinoma embrionario. El modelo histológico puede consistir en láminas o paquetes de células de aspecto carcinomatoso con espacios glandulares irregulares, o en un cuadro mesodérmico con una

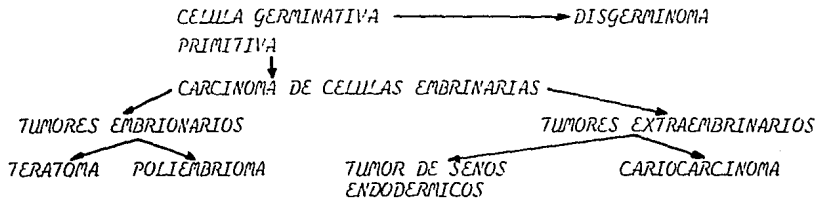
disposición de tipos de células que sugieren músculo o tejido adiposo embrionario.

La diferenciación puede ocurrir hacia los tejidos extra embrionarios, resultando un Cariocarcinoma. El Cariocarcinoma, es reconocido como componente de los células germinales neoplásicas gonadales y extragonadales. Se encuentran en los ovarios antes y después de la pubertad. El cariocarcinoma no es un tumor predominante, frecuentemente existe necrosis hemorrágica, que puede ser un indicio importante de la presencia de cariocarcinoma en un tumor primario de células germinales. El tumor de senos endodérmicos tiene características histológicas que semejan los sinusoides endodérmicos de la placenta.

Un tipo de diferenciación predominante hacia los tejidos embrionarios lleva a los Teratomas y teratocarcinomas que pueden tener elementos de las 3 capas de células germinales.

El Disgerminoma, es un tumor puro de células germinales sin ningún intento de formación de elementos teratomatosos. Es uno de los tumores de ovario más comunes.

HISTOGENESIS DE LOS TUMORES DE CELULAS GERMINALES DE OVARIO



*Clasificación:-**A. Disgerminoma**B. Tumor de Senos Endodérmicos**C. Poliembrioma**D. Cariocarcinoma**E. Carcinoma Embriionario**F. Teratoma:**1) Inmaduro**2) Maduro:**- Sólido**- Quístico:**a. Quiste dermoide (Teratoma maduro quístico)**b. Quiste dermoide con transformación maligna**- Monodérmico y muy especializado:**a. Struma ovarii**b. Carcinoma**c. Struma ovarii y carcinoma**d. Otros**G. Formas Mixtas.**Estadificación:-*

Clasificación para los tumores de células germinales de ovario, propuesta por Wollner, Exelby y cols.

I.- Tumor limitado a un ovario, líquido peritoneal negativo.

II.- Tumor limitado a un ovario y ganglios linfáticos paraaórticos ipsolaterales.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

III.- Tumor limitado a pelves, ganglios mesentéricos, paraaórticos, pared abdominal, peritoneo, diafragma, hígado y otros órganos intraperitoneales.

IV.- Metástasis a distancia (pulmones, hígado, cerebro, ganglios paravertebrales).

Manifestaciones Clínicas:-

Los tumores de ovario, por su posición anatómica, son menos fáciles de detectar que los tumores testiculares. Consecuentemente es usual diagnosticarlos después de tiempo prolongado y en un estadio más avanzado que el correspondiente a tumores testiculares.

En los tumores ováricos, los síntomas iniciales más comunes son el dolor abdominal o masa ocupativa, en alrededor del 50% de los pacientes, el dolor es de inicio agudo, asociado a náuseas y vómito. Algunos pacientes no presentan síntomas, aunque accidentalmente pueden notar una masa abdominal o distensión abdominal.

En pacientes con torsión ovárica el dolor abdominal es de inicio agudo y los síntomas pueden parecerse a un proceso inflamatorio como la Apendicitis. Los tumores de células germinales de ovario, raras veces hacen su aparición con signos iniciales de enfermedad metastásica.

Si el crecimiento de la masa causa obstrucción del recto o del tracto genitourinario, aparecen síntomas adicionales. Las características clínicas asociadas con anomalías congénitas de las vértebras inferiores, el sistema genitourinario y de la zona anorrectal.

Algunos tumores de ovario contienen elementos del estroma y están endocrinológicamente funcionales, por lo que la sintomatología inicial puede ser pubertad precoz, sangrado vaginal, o signos de masculinización.

Cuando los tumores de células germinales surgen en otros lugares extragonadales, aparecen situaciones clínicas que dependen de la localización del tumor primario. En el abdomen los tumores se presentan como masa en crecimiento. En el tórax pueden haber síntomas respiratorios. En la cabeza y el cuello dependerán de las alteraciones producidas a los tejidos circundantes.

Diagnóstico:-

En todo paciente que se sospeche la presencia de tumor de células germinales, debe tomarse radiografía de tórax, estudios gammagráficos óseos y médula ósea para determinar cualquier enfermedad metastásica. Los niveles de alfa fetoproteínas pueden estar aumentados aunque éstos resultados no son específicos. Algunos pacientes tienen elevaciones de la gonadotropina coriónica. Los niveles de éstos 2 indicadores biológicos antes del tratamiento pueden ser útiles en una valoración subsiguiente de la efectividad terapéutica. A continuación esquematizaremos a la relación entre tumores de células puras y sus sustancias marcadoras secretadas:

CELULA PRIMORDIAL GERMINAL

DISGERMINOMA:

AFP (-)
hGC (-)

DIFERENCIACION
EXTRAEMBRIONARIO

TROFOBLASTO

SACO VITELINO

CARIOCARCINOMA:

AFP (-)
hGC (+)

TUMOR SENOS
ENDODERMICOS:

AFP (+)
hGC (-)

CARCINOMA EMBRIONARIO:

AFP (+)
hGC (+)

DIFERENCIACION
EMBRIONARIA

TERATOMA INMADURO:

AFP (-)
hGC (-)

AFP = Alfa Feto Proteína.

hGC = hormona Gonadotropina coriónica.

El examen por Ultrasonido y Tomografía Axial computarizada de abdomen pueden definir el tamaño, ubicación de cualquier masa encontrada. Así mismo los avances tecnológicos han permitido con la utilización de la Resonancia Magnética Nuclear, definir en forma mucho más precisa las características del tumor.

Tratamiento:-

La terapéutica depende del diagnóstico precoz y la extirpación quirúrgica del tumor. Los tumores malignos de células germinales deben ser tratados con quimioterapia, aún cuando no se encuentren metástasis definidas, ya que es posible que exista una diseminación aparente. Ransey y colaboradores utilizaron previo manejo quirúrgico según el caso, una combinación de varias drogas quimioterapicas con vinblastina, bleomicina y cisplatinum, seguida de actinomicina D, ciclofosfamida y actinomicina D. Solamente en una ocasión se utilizó radioterapia. los resultados fueron alentadores. (1)

Disgerminoma:-

Es un tumor puro de células germinales, sin ningún intento de formación de elementos teratomatosos.

Morris y Scully, observaron que los disgerminomas constituyen del 3-5% de todos los tumores ováricos, con frecuencia existe asociación con otro tipo de neoplasias de células germinales. (2)

Surge de las células germinales de un estadio indiferenciado sexualmente de la gonadogénesis. En ésta etapa las células germinativas no han adquirido aún los caracteres masculinos o femeninos, de ahí que el disgerminoma no ejerza acción alguna sobre los caracteres sexuales del paciente.

Macroscópicamente, el tumor esta formado por células grandes, redonda u ovoides, dispuestas típicamente en alvéolos separados por tabiques de tejido conectivo escaso, parcialmente hialinizados que presentan una inflamación característica de linfocitos. Los núcleos de las células epiteliales son grandes y se tiñen intensamente, pudiéndose observar un número variable de mitosis. En ocasiones se encuentran células gigantes sincitiotrofoblásticas nucleadas cerca de un foco de hemorragia. Se sabe que éstas elaboran gonadotropina coriónica

Microscópicamente, éstos tumores pertenecen a la variedad sólida, aunque cuando son de gran tamaño, muestran a menudo procesos degenerativos y cavidades quísticas. Pueden ser diminutos o de un diámetro de pocos centímetros, o pueden ser tan grandes que ocupen la mayor parte de la cavidad abdo-

minal. Al corte del tumor presenta color gris o rosado grisáceo y degenerativo hemorrágica. La consistencia es blanda, y a veces más dura como caucho. El crecimiento suele ser unilateral, aunque en algunos casos se ha señalado tumores bilaterales. (3)

El grado de malignidad depende de varios factores: cuando el tumor se encuentra bien encapsulado, el pronóstico general es bueno, pero la variedad infiltrativa que interesa las vísceras vecinas, se puede acompañar de metástasis lejanas y las perspectivas son desfavorables.

El pronóstico empeora: a) Si hay tumores bilaterales, b) Si la cápsula no está intacta c) Si al operar existe ruptura tumoral con escape de células neoplásicas. d) Si hay asociación de elementos teratomatosos o trofoblásticos. En general varios autores reportan entre el 80-87.5% de supervivencia. (4,5)

El cuadro clínico está caracterizado en la mayoría de los casos por un tumor de vientre bajo. Se presenta a menudo en mujeres que han padecido amenorrea a consecuencia de una deficiencia gonadal. Aquí, como otros tumores de ovario, se ha observado muy a menudo Ascitis.

El tratamiento de tumores localizados bien encapsulados y unilaterales en pacientes jóvenes, se utiliza la salpingo oforectomía unilateral. En pacientes con etapa II, III o IV, está indicada la histerectomía abdominal total con salpingo oforectomía bilateral. (6-9)

Cuando el tumor es infiltrante, está indicada la extirpación total de los órganos pélvicos y algunos autores sugieren la radioterapia. El pronóstico es excelente (por arriba del 96% de supervivencia, en tumores confinados a un ovario). Se es bilateral o muestra extensión local, la posibilidad de cura a 5 años es del 20-30%. (6-9)

Carcinoma Embrionario:-

Es un tumor raro, corresponde solo al 4% del total de la serie de la AFIP (Instituto de Anatomía Patológica de las Fuerzas Armadas). Kurman y Norris, consideraron por primera vez en 1976, que éste grupo de neoplasias era una entidad distinta. La edad de los pacientes vario de 4-28 años con una media de 14, se observó una masa abdominal en el 80% de los casos. El dolor abdominal se presentó en el 53% de los casos. En 60% de los pacientes tuvo alguna anomalía hormonal. El 100% de los pacientes tuvieron hormona gonadotropina coriónica positiva, y 7 de las 10 pacientes presentaron AFP positiva y 3 niñas con signos clínicos de pubertad precoz.

Histológicamente, este tumor esta caracterizado por la proliferación de células primitivas y la ausencia de cambios significativos de tejidos diferenciados. Estas células son fácilmente distinguibles de las células del Disgerminoma por su gran tamaño, su núcleo más hipercrómico y la tendencia a formar un modelo glandular.

De los pacientes estudiados todos recibieron manejo quirúrgico y el manejo con quimioterapia postoperatoria con VAC, teniendo una supervivencia del 15%.

Teratoma Inmaduro:-

Se designa a los tumores de células germinales que están limitados a elementos embrionarios. Este tumor está compuesto de grados variables de tejido inmaduro en diferenciación hacia alguna de las 3 etapas germinales. En su mayoría son sólidos. El grado de malignidad se relaciona muy claramente con la diferenciación. Los tumores de tejido inmaduro tienen más mal pronóstico que los que contienen elementos maduros. Existe el sistema de Norris y colaboradores que permite predecir con cierta seguridad el pronóstico del paciente. (7)

Grado I:- Neoplasias con cierta inmadurez y actividad mitótica, pero sin neuroepitelio o limitado a 1 x 40 campos en portaobjetos.

Grado II:- Mayor grado de inmadurez y neuroepitelio que no excede de 3 x 40 campos en un portaobjetos.

Grado III:- Cuando la inmadurez y el neuroepitelio son notables, ocupando éste último a 4 ó más x 40 campos en cualquier portaobjetos. Cuando no hay inmadurez del teratoma, éste se clasifica como grado 0 y su pronóstico es excelente.

Este tumor corresponde al 15% del total de los tumores malignos de la AFIP y en un 70% de las pacientes que tiene neoplasia, el tumor será etapa I^a.

El tratamiento de los tumores grado 0, solo requiere extirpación unilateral del anexo. Los más inmaduros requieren quimioterapia con VAC, después de la extirpación ovárica unilateral. (6-9)

Teratoma Maduro:-

Es con mucho la neoplasia más común de células germinales en mujeres por debajo de la segunda década de la vida. Son de naturaleza benigna, el tejido es maduro y bien diferenciado. Generalmente son quísticos y presentan elementos principalmente de ectodermo.

Se caracteriza el Teratoma quístico benigno por una cápsula gruesa, bien formada y recubierta completa o casi completamente por epitelio escamoso de grosor variable. Debajo del mismo suelen encontrarse diversos apéndices cutáneos que pueden incluir glándulas sudoríparas y con gran frecuencia, sebáceas. Al corte brota un líquido amarillo pálido grasoso y viscoso, que suele contener pelos. Quizá los más espectaculares hallazgos macroscópicos y radiográficos son las piezas dentales, que pueden encontrarse en todas sus variedades, aunque los incisivos son menos frecuentes.

Al microscopio también suele observarse cartilago, no rara vez en la pared de conductos pequeños recubiertos por epitelio ciliado, y cuya estructura semeja la tráquea. Es frecuente encontrar tejido nervioso. Algunas veces pueden encontrarse elementos endodérmicos, como membrana mucosa del aparato digestivo.

La degeneración maligna, puede observarse en quistes dermoides benignos. Esta sucesión de acontecimientos es probable cuando hay una lesión indudablemente maligna en una zona netamente localizada de un quiste dermoide por lo demás perfectamente benigno.

El tratamiento es quirúrgico y el pronóstico es excelente.

Cariocarcinoma.-

La mayoría de los cariocarcinomas de ovario, se relaciona con la enfermedad trofoblástica de la gestación. Es una entidad rara en pediatría, aunque se observan en ocasiones como parte de un tumor mixto de células germinales, y es muy raro encontrar un cariocarcinoma puro no gestacional. Sólo hay dos casos reportados en el AFIP y unos pocos más en la literatura. (10)

Puede ser sospechada en una niña prepuberal por sus efectos hormonales (elevaciones de los niveles de hGC, pruebas de embarazo falsas positivas, pubertad precoz).

Durante los años postpuberales las masas de ovario asociadas con una prueba de embarazo positiva es más parecido al embarazo ectópico ó a un cariocarcinoma uterino pequeño con metástasis al ovario, más que al cariocarcinoma primario de ovario.

Se refiere que el cariocarcinoma no gestacional del ovario no responde a la quimioterapia como el gestacional. No se ha aclarado si de ello depende de su relación frecuente con otros elementos mixtos de células germinales o que no es un aloinjerto como el trofoblasto gestacional.

Tumor de Senos Endodermicos.-

Es uno de los tumores potenciales de ovario con mayor malignidad. Aunque la frecuencia del tumor de senos endodermicos es menor que el disgerminoma, teratoma inmaduro y tumor de células mixtas, en la población pediátrica. (11)

Originalmente se pensó que surgía del conducto mesonefrico, sin embargo el estudio de Teilum planteó la teoría del origen de éste tumor de células germinales, al observar su similitud histológica con el seno endodermico de la placenta de la rata y observando que posteriormente el epitelio del tumor produce alfa feto proteína, igual que el endodermo del saco vitelino. (12,13)

En su mayoría los tumores del seno endodermico son de células germinales compuestas de tejidos extraembrionarios. Casi nunca son bilaterales. En la serie de la AFIP las edades variaron de 14 meses a 45 años con una media de 19 años. En el 74% de las pacientes se palpó una masa. El síntoma más común fue el dolor en el 77% de las enfermas. En ésta serie de 71 pacientes, el 71% de las neoplasias era etapa I y ninguno fue bilateral. (6-9)

Los tumores suelen presentarse como masas muy voluminosas con grandes zonas de necrosis y hemorragia. Cerca de un tercio se rompe antes o durante la cirugía. En la serie de la AFIP publicada por Kurman y Norris, el diámetro varió de 7 a 28 centímetros con una media de 15 centímetros. (6,7)

Microscópicamente muestra una red laxa de espacios recubiertos por células aplanadas o cuboidales de contornos celulares confusos. El estroma de sostén es tejido mesenquimatoso inmaduro muy laxo. En algunas áreas contiene estructuras pseudopapilares en las que los vasos sanguíneos pequeños están cubiertos por células epiteliales cuboidales irregulares. Esta disposición está rodeada por un seno o espacio libre.

Si se tinte con inmunofluorescencia, es posible determinar AFP que es un producto característico del endodermo del saco vitelino y ayuda a confirmar la naturaleza del tumor.

Los investigadores han señalado una mortalidad del 93% en un período de 2 años después del diagnóstico, sin importar la etapa. No se ha obtenido beneficio con la radioterapia. La quimioterapia ha resultado más útil como coadyuvante de la cirugía.

Smith utiliza una combinación de Vincristina, Actinomicina D y Ciclofosfamida (VAC), con una curación del 100% de sus pacientes en estadios I y II y disminución de la mortalidad en las pacientes con estadios III y IV. (14)

Poliembrionoma.-

Es un tumor maligno de células germinales extremadamente raro que contiene gran número de cuerpos embrioides, similares a los embriones presomita.

Tumor Mixto de Células Germinales.-

Muchos tumores de células germinales, son una combinación de las formas pura comentadas. Sus pronósticos dependen principalmente de la porción más inmadura del tumor.

En la serie de Copelan los tumores mixtos de células germinales correspondieron al 20% de los tumores observados en niñas y adolescentes de su serie. En la serie de la AFIP, un 8% correspondió a esta categoría. La edad varió entre 5-33 años, con un mediana de 16 años. El 40% eran prepúberes un tercio tenían precocidad sexual, dos tercios de las pacientes tenían enfermedad en la etapa I y II y la supervivencia comprobada en este grupo fué el 40%. (6)

Las pacientes que tenían un tumor de menos de 10 cm. de diámetro, evolucionaron mejor que las que tenían tumores de mayor magnitud. Las pruebas de embarazo eran falsas positivas, así como los valores séricos de AFP.

El tratamiento quirúrgico, consistió en la extirpación unilateral del anexo afectado, ya que rana vez es bilateral. La terapéutica debe completarse con VAC durante 6 meses a un año.'

MATERIAL Y METODOS.-

Se revisaron los expedientes clínicos de 9 pacientes con diagnóstico de tumor de células germinales de Ovario, que ingresaron al Hospital Infantil del Estado de Sonora, en el periodo comprendido de Noviembre de 1977 al 31 de Diciembre de 1990, en el cual se tomaron en cuenta las siguientes variables: edad, lugar de procedencia, antecedentes heredo familiares, cuadro clínico, exploración física, hallazgos de laboratorio en la biometría hemática, exámen general de orina, urea, creatinina, determinación de alfa feto proteínas y fracción beta de gonadotropinas coriónicas. Además se revisaron los expedientes radiológicos: radiografía simple de abdomen urografía excretora, radiografía de tórax, ultrasonido, cistograma miccional, venocavografía, pielografía ascendente, colon por enema, tránsito intestinal, movilidad diafragmática, neumo-pelvigráfica. Se revisaron además los reportes y diagnóstico histopatológico. Se analizaron los diversos esquemas de tratamiento quirúrgico y con quimioterapia y radiografía y el índice de sobrevivencia de los pacientes.

Resultados.-

De los 9 casos, en el 44.4% el diagnóstico de ingreso, fue como Tumoración abdominal en estudio y en el 22.2% se especificó un tumor inherente al ovario, en el 11.1% ; se hizo el diagnóstico como probable tumor de ovario y en otro caso como dolor abdominal en estudio, finalmente en uno de los casos se estableció el diagnóstico de probable Linfoma, El diagnóstico definitivo, se estableció mediante el estudio histopatológico.

Edad:-

En el cuadro 1, establecemos la incidencia por grupos de edad, de acuerdo al inicio del padecimiento y de ingreso al hospital, siendo la edad más frecuente entre los 10 y 17 años, correspondiendo al 66.6% y la edad mínima de presentación 8 años y la edad máxima los 17 años, con una media de 11 años.

Cuadro 1

DISTRIBUCION POR GRUPOS DE EDAD EN 9 CASOS

GRUPOS DE EDAD	No.	PORCENTAJE
5 - 9 AÑOS	3	33.3
10 - 14 AÑOS	4	44.4
15 y MAS AÑOS	2	22.2

Rango: 8 a 17 años

Media: 11 años.

Fuente: Archivo Clínico, H.I.E.S.

Procedencia:-

Del total de los casos estudiados (9 niñas), el 100% de los pacientes eran del Estado de Sonora, siendo el lugar de incidencia más alto, la Ciudad de Hermosillo, con un 55.5% de los casos y en menor importancia distintos lugares del Estado.

Cuadro 2

LUGAR DE PROCEDENCIA DE , CASOS

LUGAR DE PROCEDENCIA	No.	PROCENTAJE
HERMOSILLO	5	55.5
BENJAMIN HILL	1	11.1
OPODEPE	1	11.1
HUATABAMPO	1	11.1
ALAMOS	1	11.1

Fuente: Archivo clínico, HIES.

Diagnóstico de Ingreso:-

En el siguiente cuadro, se muestra el diagnóstico clínico al momento del ingreso al hospital, donde podemos observar la presencia de una tumoración en el 88.8% de los casos, y un caso solo con dolor abdominal.

Cuadro 3

DIAGNOSTICO DE INGRESO DE 9 CASOS

DIAGNOSTICO DE INGRESO	No.	PORCENTAJE
TUMORACION ABDOMINAL EN ESTUDIO	4	44.4
TUMOR DE OVARIO	2	22.2
PROBABLE TUMOR DE OVARIO	1	11.1
PROBABLE LINFOMA	1	11.1
DOLOR ABDOMINAL EN ESTUDIO	1	11.1

Fuente: Archivo clínico, HUES.

Manifestaciones Clínicas al Ingreso de 9 casos (Malignos y Benignos):-

El cuadro 4 se resumen las manifestaciones clínicas de nuestra serie, demostrando que la sintomatología fué similar tanto en tumores malignos como benignos, el síntoma cardinal fué el dolor abdominal (77.7%), seguida de la presencia de tumoración abdominal (44.4%), la palidez se observó en 4 casos (44.4%) y vómitos (44.4%), en menor frecuencia estreñimiento, náuseas, hipoxemia, fiebre, distención abdominal, pérdida de peso, poliquiuria, retención urinaria, meteorismo y alteraciones menstruales.

Cuadro 4

MANIFESTACIONES CLINICAS AL INGRESO

SINTOMATOLOGIA	No.	PORCENTAJE
DOLOR ABDOMINAL	7	77.7
TUMORACION ABDOMINAL	4	44.4
PALIDEZ	4	44.4
VOMITOS	4	44.4
ESTREMIENTO	2	22.2
NAUSEAS	2	22.2
TIEBRE	2	22.2
DISTENSION ABDOMINAL	2	22.2
PERDIDA DE PESO	1	11.1
POLAQUIURIA	1	11.1
RETENCION URINARIA	1	11.1
METEORISMO	1	11.1
ALTERACIONES MESTRUALES	1	11.1

Tiempo de evolución mínimo 2 días, máximo 24 meses.

Fuente: Archivo clínico, HIES.

Hallazgos al Examen Físico de Ingreso en 9 casos:-

El signo más comunmente detectado fué la tumoración palpable (88.8%), la localización más frecuente es un hipogastrio seguido de la fosa iliaca derecha, en una niña se palpó a la exploración rectal; la consistencia fué dura (33.3%) y la movilidad positiva (22.2%), La pálidez fué notoria en 4 casos (44.4%), el dolor signo (33.3%) y más aisladamente se encontró distensión abdominal (22.2%) y en menor frecuencia se observó hipotrofia muscular, edema generalizado, adenomegalias inguinales y obesidad (11.1%).

Cuadro 5

HALLAZGOS AL EXAMEN FISICO DE INGRESO EN 9 CASOS

HALLAZGOS	No.	PORCENTAJE
TUMORACION PALPABLE	8	88.8
- HIPOGASTRIO	4	44.4
- FOSA ILIACA DERECHA	3	33.3
- FONDO DE SACO (EXP. RECTAL)	1	11.1
SUPERFICIE LISA	4	44.4
CONSISTENCIA DURA	3	33.3
MOVILIDAD POSITIVA	2	22.2
PALIDEZ	4	44.4
DOLOR ABDOMINAL	3	33.3
- HIPOGASTRIO	2	22.2
- AMBAS FOSAS ILIACAS	1	11.1
DISTENSION ABDOMINAL	2	22.2
HIPOTROFIA MUSCULAR	1	11.1
EDEMA GENERALIZADO	1	11.1
ADENOMEGALIAS INGUINALES	1	11.1
OBESIDAD	1	11.1

Fuente: Archivo Clínico, HIES.

Resultados de Laboratorio:-

Del total de paciente solo el 22.2% presentó anemia en la biometría hemática, la cual fue de leve intensidad, el 44.4% presentó leucocitosis y el 11.1% leucopenia, un paciente presentó hiperazoemia a expensas de la elevación de la creatinina sérica por alteración de una función renal a su ingreso. Los marcadores biológicos solo se realizó alfafeto proteínas a 5 pacientes y en el 60% fue positiva; la fracción beta de la hormona gonadotropina corionica se encontró positiva en 1 de 8 pacientes correspondiendo al 12.5%.

Cuadro 8

RESULTADOS DE LABORATORIO

LABORATORIO	RESULTADOS	PAC. / ESTUDIOS
BIOMETRIA HEMATICA	ANEMIA	2/9
	LEUCOCITOSIS	3/9
	LEUCOPENIA	1/9
	EOSINOFILIA	1/9
EXAMEN GRAL. DE ORINA	LEUCOCITURIA	4/8
	ERITROCITURIA	1/8
PRUEBAS DE FUNCION RENAL	HIPERAZOEMIA	1/7
ALTA TETO PROTEINAS	POSITIVA	3/5
FRACCION BETA HORMONA - GONADOTROPINA CORIONICA	POSITIVA	1/8

Fuente: Archivo clínico, HIES.

Resultados de Estudios de Gabinete en 9 casos:-

De los estudios radiológicos practicados se observó en la placa simple de abdomen datos sugestivos de una tumoración (zona de opacidad) en 5 de las 9 niñas (55.5%), y solo en un paciente se encontraron calcificaciones intratumorales. En 7 casos se realizó uretrografía excretora, observándose deformidad del sistema pielocalicial en el 28% de los casos, desplazamiento de los ureteres en el 42%, y retardo en la eliminación del medio de contraste en el 14.2%. El ultrasonido abdominal se practicó en 3 pacientes y en el 100% de los casos se encontró tumoración abdominal. La venocavografía se realizó en un paciente y se demostró desplazamiento de la vena cava. La cistografía se llevó a cabo en un paciente observando rechazo vesical y en un caso también se realizó pielografía

uscendente mostrando obstrucción ureteral. La radiografía de tórax se tomó en 6 pacientes encontrando una opacidad numular en el lóbulo medio derecho de una niña. A una paciente se le practicó colon por enema mostrando desplazamiento y en otro tránsito intestinal con rechazamiento de asas. En un caso se realizó movilidad diafragmática encontrándola disminuida y de los estudios realizados al inicio del Hospital a una niña se le efectuó neumopectografía demostrando tumor pélvico.

Cuadro 9

RESULTADOS DE ESTUDIOS DE GABINETE EN 9 CASOS

ESTUDIO	RESULTADO	PAC./ESTUDIO
RX DE ABDOMEN	TUMORACION POSITIVA	5/9
UROGRAFIA EXCRETORA	DEFORMIDAD DEL SISTEMA PIELO - CALICIAL	2/7
	DESPLAZAMIENTO DE URETEROS	3/7
	RETARDO EN LA ELIMINACION DEL MEDIO DE CONTRASTE.	1/7
ULTRASONIDO	TUMORACION POSITIVA	3/3
VENOCAVOGRAFIA	DESPLAZAMIENTO	1/1
CISTOGRAFIA	RECHAZAMIENTO VESICAL	1/1
PIELOGRAFIA ASC.	OBSTRUCCION URETERAL	1/1
RX DE TORAX	OPACIDAD NUMULAR (METASTASIS)	1/6
COLON POR ENEMA	DESPLAZAMIENTO	1/1
TRANSITO INTESTINAL	RECHAZAMIENTO DE ASAS	1/1
MOVILIDAD DIAFRAGMATICA	DISMINUIDA	1/1
NEUMOPELVIGRAFIA	TUMORACION POSITIVA	1/1

Fuente: Archivo Clínico, HIES.

Hallazgos Quirúrgicos:-

De los 9 pacientes estudiados, a todas se les practicó laparotomía exploradora encontrando en el 100% de los casos tumoración de ovario, el 44.4% presentó torsión pedicular y el 33.3% de los casos se observó adherencia o invasión a órganos vecinos, el 11.1% mostró cápsula del tumor con necrosis y hemorragia.

Cuadro 10

HALLAZGOS QUIRURGICOS

HALLAZGOS	NO.	PORCENTAJE
TUMORACION DE OVARIO	9	100.0
TORCION PEDICULAR	4	44.4
ADHERENCIA O INVASION A ORGANOS VECINOS	3	33.3
CÁPSULA DE TUMOR CON - NECROSIS Y HEMORRAGIA	1	11.1

Fuente: Archivo Clínico, HIES.

Variedad Histológica:-

Del total de pacientes, 4 correspondieron a un estirpe maligna (44.4%) y 5 fueron benignos (55.5%). De las variedades malignas; uno fue diagerminoma, otro carcinoma embrionario, otro paciente con tumor de senos endodérmicos y un mixto caracterizado por tumor de senos endodérmicos + carcinoma embriona-

rio. De las estirpes benignas todas fueron teratomas quísticos benignos. El peso promedio del tumor fue de 615gn. (199 a 960gn.)

Cuadro 11

VARIEDAD HISTOLOGICA

VARIEDAD HISTOLOGICA	No.	PORCENTAJE
MALIGNO	4	44.4
- DISGERMINOMA	1	11.1
- TUMOR DE SENOS ENDODERMICOS	1	11.1
- CARCINOMA EMBRIONARIO	1	11.1
- TUMOR MIXTO	1	11.1
BENIGNO		
- TERATOMA QUISTICO BENIGNO	5	55.5

Fuente: Archivo Clínico, HIES.

Estudios:-

Todos los pacientes se estudiaron de acuerdo a la clasificación propuesta por Wolfner y cols. (27)

De los pacientes con neoplasias malignas de ovario, todos ellos se encontraban con estudios avanzados en el momento del diagnóstico; ya que en dos casos se observó el líquido libre en cavidad abdominal positivo para células malignas y en uno de ellos además presentaba metástasis a mesenterio y otro metástasis pulmonar, riñon y ureteros.

Cuadro 12.

ESTADIOS

ESTADIOS	No.	PORCENTAJE
III	3	75
IV	1	25

Fuente: Archivo Clínico, HIES.

Tratamiento:-

El manejo fue multidisciplinario ya que requirieron de intervención quirúrgica, radioterapia y quimioterapia. En 7 pacientes (77.7%), se practicó laparotomía exploradora y salpingooforectomía unilateral, mientras que en los otros 2 casos el procedimiento quirúrgico se realizó en otra institución, habiéndose practicado el mismo procedimiento.

En los pacientes con estirpe benigna, el tratamiento fue únicamente quirúrgico; mientras que en los malignos además del quirúrgico recibieron quimioterapia los 4 pacientes y radioterapia en 3 de ellos.

Un paciente con estadio III, se le realizó salpingooforectomía derecha, con toma de biopsia de ovario contralateral y de ganglio mesentérico sospechoso, El líquido peritoneal fue positivo a malignidad, por lo que recibió radioterapia al lecho tumoral (4000 cGy) y el resto del abdomen (3500 cGy). La quimioterapia utilizada fue vincristina, actinomicina D,

ciclofosfamida y adriamicina.

Otra paciente también con estudio III, fue intervenida quirúrgicamente en otra institución, donde recibió radioterapia a todo el abdomen (sin especificar cGy) y quimioterapia a base de cisplatino, vinblastina y bleomicina. Ingresó a nuestro hospital por presentar datos compatibles con insuficiencia renal de tipo obstructivo por metástasis del tumor de ovario, siendo necesario practicar Lumbotomía derecha con ureterostomía derecha y colocación de catéter de Tenckhoff; además presentaba metástasis pulmonares, en nuestro servicio recibió quimioterapia (vincristina, actinomicina D, ciclofosfamida y adriamicina).

En otro caso, a la paciente se le efectuó procedimiento quirúrgico en otra institución, se le aplicó radioterapia al lecho tumoral (3750 cGy) y la quimioterapia fue a base de cisplatino, vinblastina y bleomicina.

Finalmente una paciente, se le realizó salpingooforectomía derecha, no recibió radioterapia y la quimioterapia fue a base de vincristina, actinomicina D y ciclofosfamida.

Cuadro 13

TRATAMIENTO EN 9 CASOS

TRATAMIENTO	No.	PORCENTAJE
- SALPINGOOFORRECTOMIA UNILATERAL (+)	4	44.4
- SALPINGOOFORRECTOMIA UNILATERAL	1	11.1
- SALPINGOOFORRECTOMIA UNILATERAL (+) QUIMIOTERAPIA (A) Y RADIODIATERAPIA (S, E)	1	11.1
- SALPINGOOFORRECTOMIA UNILATERAL, - RADIODIATERAPIA (S), QUIMIOTERAPIA (A, B) LUMBOTOMIA DERECHA CON URETEROSTOMIA Y COLOCACION DE CATER DE TENCKOFF.	1	11.1
- SALPINGOOFORRECTOMIA UNILATERAL, RADIO - TERAPIA (E), QUIMIOTERAPIA (B).	1	11.1
- SALPINGOOFORRECTOMIA UNILATERAL, QUIMIO- TERAPIA (C).	1	11.1

Quimioterapia (A): Vincristina, Actinomicina D, Ciclofosfamida y -
Adriamicina.

Quimioterapia (B): Cisplatinum, Vinblastina, Bleomicina.

Quimioterapia (C): Vincristina, Actinomicina D, Ciclofosfamida.

Radioterapia (S): Todo el abdomen.

Radioterapia (E): Lecho tumoral.

(+): Toma de biopsia del ovario contralateral.

Resultados del Tratamiento:-

De la serie presentada 4 tumores fueron de histología maligna y 3 de ellos en estadio III, de los cuales 2 pacientes (50%) se encuentran vivos en remisión completa continua y sin evidencia de enfermedad, con promedio de supervivencia de 36 meses, con una variación de 24 a 48 meses del diagnóstico respectivamente, su extirpe histológico fue un carcinoma embrionario y un disgerminoma. El otro paciente (25%), con

estadio III, abandonó el tratamiento y no tuvo seguimiento, por lo que se desconoce su evolución. Otro paciente (25%), con estadio IV, falleció con datos de actividad tumoral, presentando metástasis a pulmón, riñón y a uretero derecho e insuficiencia renal secundaria, con una sobrevivida de 9 meses.

El resto de los pacientes (5), se catalogaron como benignos, todos con estadio I, se les realizó manejo quirúrgico y se encuentran vivos y libres de enfermedad.

Cuadro 14

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO

PARAMETRO	No.	PORCENTAJE
MALIGNOS		
VIVOS	2	
- REMISION COMPLETA	2	50.0
- DURACION SOBREVIDA (MESES)	(24-36-48)	
MUERTOS		
- CON ACTIVIDAD TUMORAL	1	25.0
- DURACION SOBREVIDA (MESES)	9	
ABANDONO EL TRATAMIENTO	1	25.0
BENIGNOS		
VIVOS	5	100.0

Fuente: Archivo Clínico, HIES.

DISCUSION:-

Los tumores de las células germinales de ovario constituyen entre el 85-90% de los tumores de ovario en niñas y aproximadamente entre el 10-30% son malignos. (1)

Su frecuencia predominó en pacientes por debajo de los 21 años, de acuerdo a lo reportado por Raney y cols. (1), y apoyado por los resultados de Torres y cols. (11), el cual establece que se presenta más comunmente en la segunda década de la vida. En nuestra serie concidimos con dichas aservaciones ya que el mayor rango de presentación fué entre los 10-14 años.

Todas las pacientes son originarias del Estado de Sonora y ninguna paciente tuvo antecedentes hereditarios de importancia.

Dentro de la sintomatología más común, observamos al dolor abdominal, presentándose en el 77.7% de los casos, tanto de tumores malignos como benignos, coincidiendo con lo referido por otros autores (1,6-9,11); en menor proporción se encontró una tumoración abdominal (44.4%), vómitos (44.4%) y pálidez (44.4%). El resto de las manifestaciones como hiporexia, estreñimiento, fiebre, polaquiuria, meteorismo y alteraciones menstruales se observó en menor porcentaje.

A la exploración física, el signo principal fué la presencia de una tumoración abdominal (66.6%) y la localización más frecuente fué en hipogastrio y fosa iliaca derecha, seguida de pálidez (55.5%)

De los resultados de laboratorio, en la biometría hemática completa sólo tenían anemia leve (22.2%), leucocitosis (44.4%) y leucopenia (11.1%); a su vez el exámen general de orina mostró leucocituria (50%) y un paciente con insuficiencia renal mostró hiperazoemia. (11.1%)

De los marcadores biológicos, la alfa feto proteína fue positiva (60%) de los casos a los que le fue practicada, en contraposición con la fracción beta de la hormona gonadotropina coriónica la cual fue positiva (12.5%) de los casos a los que fue determinada, esto se relaciona con el estirpe histológico del tumor ya que el carcinoma embrionario y el tumor de senos endodérmicos, la alfa feto proteína está presente, correlacionándose con lo descrito por Griffiths y cols. (17)

Dentro de los estudios de gabinete, en la radiografía simple de abdomen, se observó una opacidad (55.5%) de los casos y solo una paciente mostró calcificaciones intratumorales. Llama la atención que el ultrasonido abdominal en el 100% de los casos a los que le fue practicado, se encontraron datos compatibles con una tumoración sugestiva ó a expensas del ovario, de ahí el valor diagnóstico de dicho estudio.

La urografía excretora demostró alteraciones del sistema pielocalicial (28%) de los casos y desplazamiento de los ureteres en el (42%) de los casos.

Por lo que respecta a los hallazgos quirúrgicos hubo una tumoración de ovario (100%) de los casos y el (44.4%) presentaron torción pedicular, esto último se relaciona a lo establecido por Kurman y Norris (8), que en ocasiones el

cuadro se presenta como un abdómen agudo.

Hubo invasión a órganos vecinos en el 33.3% de los casos esto exclusivamente se relacionó con los tumores malignos.

Respecto a la variedad histológica, el teratoma quístico benigno fué el tumor predominante y están en relación con la fundamentado por otros autores como Scully, Kurman y Norris (2,8) de los malignos, no encontramos predominancia de ninguno de ellos, esto en base a que la muestra de nuestra serie es pequeña. El estirpe histológico influye en la evolución y pronóstico, ya que una paciente portadora de un tumor mixto, fué refractoria al manejo con radio y quimioterapia, correlacionándose con lo establecido por Kurman y Norris (6-9), en cuanto a la agresividad del tumor de senos endodérmicos y el carcinoma embrionario.

Las metástasis se observaron en el 33.3% de los casos, menor a lo reportado por otros autores. (1,6-10)

En cuanto a la terapéutica empleada, el criterio del servicio contempla un tratamiento multidisciplinario, en los tumores malignos, y en los pacientes con teratomas quísticos benignos, el manejo fué quirúrgico exclusivamente.

En lo que respecta a los resultados del tratamiento, en los casos de malignidad el 50% de los pacientes están en remisión completa continua y libre de enfermedad, el 25% (un caso) falleció por actividad tumoral y en el 25% (un caso) abandonó el tratamiento y no tuvo seguimiento.

En los tumores benignos el 100% logró la curación.

Otro dato fundamental es que los pacientes con tumoración maligna, el 100% llegaron con estadios avanzados (3 E-III) y (1 con E-IV) y esto se puede asociar en nuestro medio al escaso control médico de la población en general ya que se piensa poco en el diagnóstico por parte del pediatra.

La introducción de protocolos de quimioterapia para pacientes con tumores de células germinales malignos de ovario ha mejorado en los últimos 10 a 15 años (1), convirtiendo a esta enfermedad que se consideraba fatal, en una altamente curable. Es sin embargo, muy poca la información en la era moderna de la quimioterapia para los tumores de células germinales en la edad pediátrica.

En los últimos años, el manejo multidisciplinario con cirugía, radioterapia, pero sobre todo con regímenes de quimioterapia más agresivos, han reportado mejores resultados de tratamiento y por ende el pronóstico.

Cangia y cols. (18), ha reportado 15 a 21 niños (71%), con tumores malignos de células germinales de ovario, vivos y libres de enfermedad con una media de 45 meses, después de manejo quirúrgico y quimioterapia postoperatoria con vincristina, actinomicina y ciclofosfamida y en sólo 2 pacientes utilizaron radioterapia.

La Vécchia y cols. (19), reportaron 91 niñas por debajo de los 15 años de edad, con tumores malignos de células germinales de ovario. Los rangos de supervivida a 5 años fueron del 29% en 77 niñas que no recibieron, ó recibieron inadecuadamente

tratamiento con quimioterapia, pero se incrementó a 86% en 14 pacientes tratadas post operatoriamente con combinaciones de vincristina, actinomicina D, ciclofosfomida, adriamicina, cisplatino y bleomicina.

Blodeur (20), reporta 4 de 11 niñas (36%) con tumor maligno de células germinales, las cuales están en remisión completa y libres de enfermedad después de 3 años de iniciar tratamiento post operatorio con vincristina, actinomicina D y ciclofosfomida más radioterapia.

Basados en la información evaluable, pensamos que el manejo primario con radioterapia está cayendo en desuso y de rutina no es necesaria.

La incorporación de programas con VAC, adriamicina, cisplatino, vinblastina y bleomicina han mostrado mejoría en la sobrevida de los pacientes graves con Cáncer de Ovario.

CONCLUSIONES:-

- 1.- Las edades de incidencia más frecuentes se situaron dentro de la segunda década de la vida; la edad promedio correspondió a 11.2 años.
- 2.- Todos los casos analizados en este estudio, con histología maligna mostraron estadios malignos avanzados cuando fueron revizados en el servicio.
- 3.- El 22.2% de los pacientes, ya habían sido explorados quirúrgicamente en otra institución.
- 4.- El dolor abdominal fué el síntoma más frecuente en nuestra serie (77.7%) de los casos.
- 5.- El cuadro clínico de los tumores benignos y malignos es muy similar.
- 6.- De los casos tratados exclusivamente con tratamiento quirúrgico, únicamente los teratoma quísticos benignos tuvieron curación.
- 7.- De las pacientes con neoplasias malignas tratadas, el 50% están asintomáticas y sin evidencia clínica de actividad tumoral con una media de 36 meses.
- 8.- De los pacientes con tumoración maligna sometidas a tratamiento multidisciplinario: cirugía, radioterapia y quimioterapia, la curación de la enfermedad fué en el 50% (2 de 4).

- 9.- La mortalidad en esta serie fue del 12.5% (1 de 8); la causa fue por metástasis del tumor de ovario, e insuficiencia renal obstructiva.
- 10.- Una paciente abandonó el tratamiento y no tuvo seguimiento 11.1% (1 de 9).

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Roney B, Sinclair L, Antonio U, Schnouffer L, Cooper A, Littman P. Malignant ovarian tumors in children and adolescents. *Cancer* 1987; 59: 1214-1220.
- 2.- Scully RE. Ovarian tumors of germ cell origin. *Progress in Gynecology* 1970; 5:9
- 3.- Clausen B, Klein H. Bilateral metachronous dysgerminoma with 15 years interval. *Cancer* 1977; 27: 939-941.
- 4.- Malkasian G, Symmonds R. Treatment of unilateral encapsulated ovarian dysgerminoma. *Am J Obstet Gynecology* 1964; 90: 379-383.
- 5.- Asadourian L, Taylor H. Dysgerminoma. *Obstet Gynecology* 1969; 33: 370-375.
- 6.- Kurman R, Norris H. Embryonal Carcinoma of the ovary. *Cancer* 1976; 38: 2420-2428.
- 7.- Kurman R, Norris H. Endodermal sinus of the ovary. *Cancer* 1976; 38: 2404-2410.
- 8.- Kurman R, Norris H. Malignant cell tumors of the ovary. *Gynecol* 1976; 48: 579-585.
- 9.- Kurman R, Norris H. Malignant germ cell tumors of the ovary. *Hum Pathol* 1977; 8: 551-553.
- 10.- Novac. Tratado de Ginecología. 7ª. Editorial Interamericana 1985: 558-579.

- 11.- Torres A, Silva E, Mendoza A, Romero M. Neoplasmus malignus de cellulis germinales del ovario. Ginecologia y Obstetricia de México; 51: 259-266.
- 12.- Teilmum G, Norgaard P. Immunofluorescent localization of ultra-fetoprotein synthesis in endodermal sinus tumor (yolk sac tumor). Acta Pathol Microbiol Scand 1974; 82: 586-596.
- 13.- Teilmum G. Classification of endodermal sinus tumor end so called "embryonal carcinoma" of the ovary. Acta Pathol Microbiol Scand 1965; 64: 407-415.
- 14.- Smith a, Ward S. Dysgerminoma in pregnancy. Obst Gynecol 1966; 28: 502-510.
- 15.- Marcella M, Nuciforo G, Romero R, Gaetana D, Ignazio R. Structural and ultrastructural study of the ovary childhood leukemia after successful treatment. 1990; 66: 2699-2164.
- 16.- Björkholm E, Lundell R, Gyftodimos A, Silfvenswärd C. Dysgerminoma. Cancer. 1990; 65: 38-44.
- 17.- Griffiths CT, Parker L. Cancer of the ovary. Gynecologic Oncology. 1986: 384-386.
- 18.- Congia A. Malignant genital tract tumors in children. Curr Problems Cancer. 1986; 16: 361-341.
- 19.- La Vecchia C, Morris HB, Drapper G. Malignant ovarian tumors in childhood in Britain. Br J Cancer. 1983; 48: 363-374.